

Aus der II. Inneren Abteilung des DRK-Krankenhauses
Mark Brandenburg

Chefarzt: Professor Dr. med. Lothar Witzel

**NICHT INVASIVE METHODEN
DER GALLENSTEINENTFERNUNG:**

**Auflösung von Gallengangssteinen über eine endoskopisch
eingelegte nasobiliäre Sonde sowie über T-Drain mittels Dauer-
perfusion mit Glycero-mono-octanoat und endoskopische
Steinzertrümmerung.**

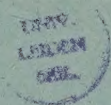
Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wiederholt, Jürgen
Göttingen

1983





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546623_0042

Aus der II. Inneren Abteilung des DRK-Krankenhauses
Märk Brandenburg
Chefarzt: Professor Dr. med. Lothar Witzel

Nicht invasive Methoden der Gallensteinentfernung:

Auflösung von Gallengangssteinen über eine endoskopisch
eingelegte nasobiliäre Sonde sowie über T-Drain mittels
Dauerperfusion mit Glycero-mono-octanoat und endoskopische
Steinzertrümmerung.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Wiederholt, Jürgen
Göttingen

Referent: Professor Dr. med. L. Witzel

Koreferent: Professor Dr. med. R. Häring

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 16. März 1983

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

Inhaltsangabe:	<u>Seite</u>
A) <u>E i n l e i t u n g:</u>	
Ursachen und Komplikationen des Zweiteingriffes nach Cholecystektomie	5
Endoskopische Gallengangssteinentfernung	5
Entwicklung chemischer Verfahren zur Gallensteinauflösung	7
B) <u>M e t h o d e:</u>	
Versuchsordnung:	9
Gruppe T-Drain	9
Gruppe N-Sonde	11
Behandlungsablauf	12
C) <u>E r g e b n i s s e:</u>	
Gruppe T-Drain	14/19
Gruppe N-Sonde	14/20
Komplikationen der Lysetherapie	21
Indikationen zur ERCP, Papillotomie und Litholyse	28
Nebenwirkungen der Litholyse	29
D) <u>D i s k u s s i o n:</u>	
Morbidität und Komplikationen des Gallensteinleidens	31
Diagnostische Möglichkeiten bei Gallengangssteinen	32
Indikationen und Komplikationen der endoskopischen Papillotomie	34
Steinauflösung mit Gallensäuren	35
Lösungsversuche mit Natrium/Heparinlösungen	36
Entstehung von Gallensteinen und Wirkungsmechanismus von Glycero-mono-octanoat	38

	<u>Seite</u>
Zum Problem der Papillotomie bei Litholyse	43
Dosierungen des Lösungsmittels	44
Zur Frage der Litholyse bei Gallenblasen- konkrementen	45
E) <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	48
F) <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	49
G) <u>L e b e n s l a u f</u>	55

E i n l e i t u n g:

Der Zweiteingriff nach Cholezystektomie ist auch heute noch mit einem hohen Risiko behaftet.

Die Mortalität ist 10-14 mal höher (12, 18, 36) als die Mortalität einer unkomplizierten Cholezystektomie. Diese liegt bei ca. 1 % (8, 29) und entspricht damit in etwa der einer unkomplizierten Appendektomie.

BÜRGER et al. (2) fanden in einer vergleichenden Studie von 2.225 Gallenoperationen sowohl mit Choledochoduodenostomie, T-Drain und Sphinkterotomie eine Mortalität von ca. 2 % aller drei chirurgischen Verfahren.

Mit zunehmendem Alter steigt die Komplikationsrate der Cholezystektomie und somit auch der Choledochotomie um ca. 40 % (29). Erschwerend treten Zweiterkrankungen hinzu: u.a. Diabetes mellitus sowie Herz- und Gefäßerkrankungen.

Man findet trotz intraoperativ angefertigtem, direktem Cholangiogramm postoperativ in 1-10 % (12, 22) Restkonkremente, die übersehen worden sind oder aus höheren Gallengangsabschnitten nachgerückt sind.

Insgesamt finden sich nach Cholezysto- und Choledochoduodenostomie in 2-9 % Reststeine (12, 18).

Um die Komplikationsrate des Zweiteingriffes zu senken, begann man nach weniger belastenden, nicht invasiven Therapiemöglichkeiten zu suchen.

1974 wurde erstmals die seit 1970 zur Oberbauchdiagnostik entwickelte endoskopische-retrograde-Choledocho-Pancreaticographie (ERCP) zu therapeutischen Zwecken eingesetzt (36).

Es wurde mit der Durchführung der endoskopischen Papillotomie begonnen, um einen spontanen Steinabgang zu ermöglichen.

Verfahren wurden entwickelt, mittels eines Instrumentes (Dormia-Körbchen) größere Konkremeute zu entfernen.

Das Risiko dieses Eingriffs ist gering, die Komplikationsrate liegt bei 6-7 %, die Letalität bei ca. 1 % (36). Der Erfolg der endoskopischen Steinextraktion beträgt 80 % (36).

Trotzdem gelingt es in 5-10 % der Fälle nicht, durch endoskopische Papillotomie die Konkremeute zu extrahieren (22, 36). Einerseits bestehen hier Kontraindikationen gegen eine Papillotomie (s. Tab. 1) oder aber die Papillotomie ist aufgrund der anatomischen Verhältnisse (Divertikel, langstreckige Einengung des unteren Ductus choledochus) nicht möglich.

Gerinnungsstörungen

langstreckige Einengung des unteren Ductus choledochus
zu große Konkremeute

Tab. 1: Kontraindikationen der endoskopischen
Papillotomie

Andererseits kann aber auch die Größe oder das Material des Konkremeutes einer endoskopischen Extraktion im Wege stehen.

Um die hohe operative Komplikationsrate eines Zweiteingriffes nach Cholezystektomie zu verringern, und um die Möglichkeiten der endoskopischen Steinextraktion zu erweitern und zu verbessern, wurden in den letzten Jahren vermehrt Versuche unternommen, ein alternatives Verfahren zur Entfernung von Gallensteinen zu entwickeln.

Neben der medikamentösen Auflösung von kleinen Gallenblasensteinen mit Chenodesoxycholsäure (Gallensäure) wurden seit 1978 in vitro und in vivo Versuche von Spülbehandlungen über T-Drain mit Glycero-mono-octanoat zur Gallensteinauflösung beschrieben (32).

Hierbei handelt es sich um ein mittelkettiges Triglycerid, das ein gutes Lösungsmittel für organische Substanzen darstellt.

In rund 90 % aller Solitär-Gallenblasensteine liegen röntgen-negative, reine Cholesterinsteine vor (8, 12, 18).

Doch nur ca. 20 % dieser Steine lassen sich medikamentös mit Chenodesoxycholsäure auflösen. Bei diesem Verfahren kommt erschwerend hinzu, daß der Erfolg von der Größe der Konkreme abhängt (18).

Rund 6 % aller Konkreme sind reine Pigmentsteine (Bilirubin/Kalkstein) und müssen auf jeden Fall operativ entfernt werden (12).

Bei den Gallengangssteinen handelt es sich in rund 60-70 % um Cholesterin-Pigment-Kombinationssteine: Maulbeerstein/Facettenstein/Tonnenstein (8, 18), meist vergessene Steine, die aus der Gallenblase stammen. Einige Steine müssen auch in den Gallengängen entstanden sein, zumal in einem Teil dieser Konkreme Nahtmaterial zu finden ist (14, 18).

Schon in früheren Jahren hat man versucht, Lösungsmittel für Gallensteine zu entwickeln und zu erproben (17, 18, 22). 1891 wurde versucht, Gallensteine mit Terpentin oder Äther aufzulösen, in den Dreißiger- und Vierziger-Jahren liefen Versuche mit Olivenöl oder Chloroform.

Aufgrund der fehlenden Wirksamkeit dieser Verfahren sowie wegen der hohen Toxizität und der großen Nebenwirkungen der verwendeten Substanzen (s. Tab. 2) sind diese Mittel heute obsolet.

<u>Äther:</u>	Schmerzen, Cholangitis, Pankreatitis
<u>Olivenöl:</u>	Koliken
<u>Chloroform:</u>	Leberzellnekrosen, blutende Ulcera duod.
<u>Heparin:</u>	Übelkeit, Erbrechen, Koliken

Tab. 2: Nebenwirkungen früherer Lösungsmittel

1973 beschrieben GARDNER et al. (7) Auflösungsversuche mit Heparin-Kochsalzlösungen, denen später Gallensäuren zugesetzt wurden. Ähnliches beschrieben auch WAY et al. 1972 (22); hier wurden Lösungsversuche mit Natrium-Cholat in Kochsalzlösung durchgeführt.

Angeregt durch eine Arbeit von J. L. THISTLE et al. (32) aus dem Jahre 1978 über die Auflösung von Gallengangssteinen an 12 Patienten über T-Drain mit Glycero-mono-octanoat (Capmul 8210), begannen wir an unserer Klinik 1979 mit der Litholyse-Behandlung von Choledochus-Konkrementen über T-Drain sowie eine endoskopisch eingelegte naso-biliäre Sonde.

M e t h o d e:

Versuchsanordnung:

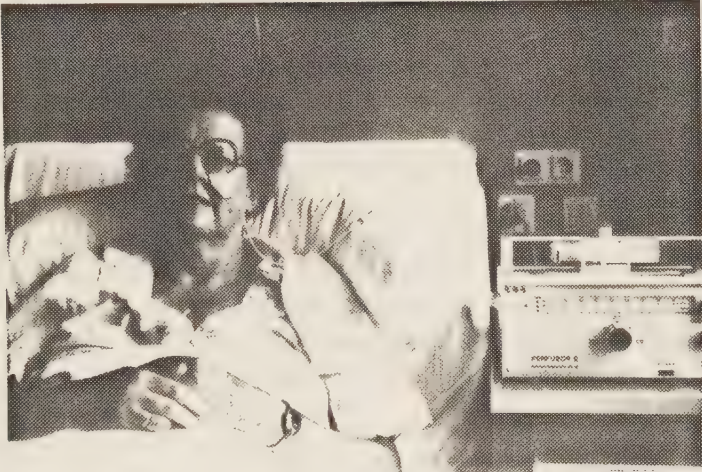


Abb. 1: Patientin mit naso-biliärer Sonde
während der Litholyse

Über eine Infusionspumpe (wir verwendeten einen Perfusor der Firma Fresenius) wird das Lösungsmittel durch ein Infusionssystem zum Patienten geleitet und an den T-Drain bzw. die naso-biliäre Sonde angeschlossen.

Die Verbindung zwischen T-Drain bzw. N-Sonde kann durch ein Verbindungsstück (wir verwendeten eine Braunüle) so hergestellt werden, daß ohne große Umstände ein An- oder Abstopfen auch durch den Patienten selbst möglich ist.

T-Drain:

Das Infusionssystem wird hier mittels eines Verbindungsstückes direkt an den äußeren T-Drain angeschlossen.

Aufgrund der Lage der Konkremeente kann es in verschiedenen Fällen - in unserem Kollektiv in 2 Fällen - notwendig werden,

in den T-Drain zusätzlich eine Teflon-Sonde einzulegen (13) (s. Abb. 2), und zwar dann, wenn das Konkrement oberhalb des proximalen T-Drain-Schenkels liegt und andernfalls das Lösungsmittel sofort über den unteren T-Drain-Schenkel abfließen würde.

Man plaziert das Sondenende so oberhalb des Konkrementes, daß eine Umspülung mit dem Lösungsmittel gewährleistet wird. Da die Teflon-Sonde ein kleineres Kaliber hat als der T-Drain, wird, um ein Herausgleiten der Sonde zu verhindern, der äußere T-Drain mit einer plastischen Masse, wie verwendeten Wachs, verschlossen.

Liegt das Konkrement unterhalb des distalen, inneren T-Drain-Schenkels bzw. präpapillär, ist ein kontinuierlicher Kontakt mit dem Lösungsmittel gewährleistet.

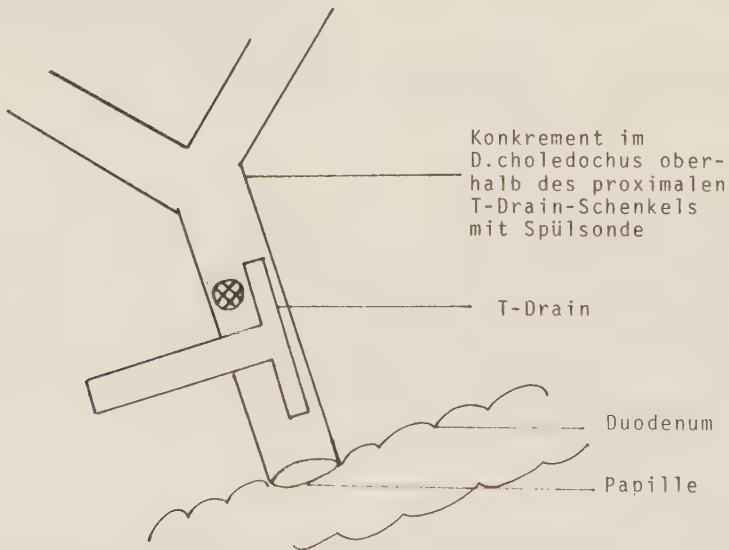


Abb. 2: T-Drain mit Spülsonde

Naso-biliäre Sonde:

Im Rahmen einer ERCP wird über das Duodenoskop unter Röntgen-Kontrolle ein 1,5 mm dicker und ca. 3 m langer Teflon-Schlauch in den Choledochus eingelegt. Durch diese Sonde wird ein Nylon-Faden gezogen und an der Sondenspitze befestigt, um die Spitze von außen plazieren zu können. Seitlich wird die Sonde mit mehreren kleinen Öffnungen versehen, um den Durchtritt des Lösungsmittels zu ermöglichen.

Die Sonde wird nun mit ihrer Spitze so im Ductus choledochus platziert, daß sie oberhalb des Konkrementes und auch U-förmig im Ductus choledochus liegt, um ein Herausgleiten möglichst zu verhindern. Gleichzeitig wird durch diese Lage und die kleinen Öffnungen eine optimale Umspülung des Lösungsmittels erreicht (s. Abb. 3). Das distale Sondenende wird zur Nase herausgeführt - unter Zuhilfenahme einer durch die Nase eingeführten Magensonde - und wie oben beschrieben, mit dem Infusionssystem verbunden (5, 6, 18, 20, 37).

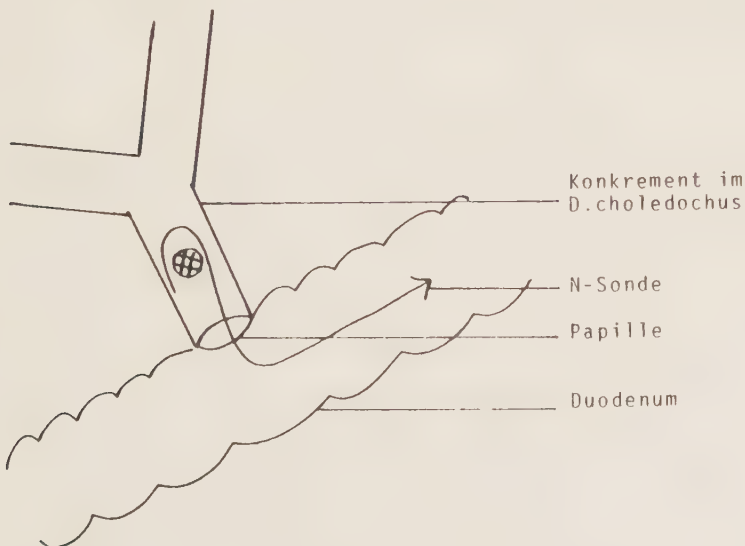


Abb. 3: Naso-biliäre Sonde

Mit der Litholyse-Behandlung beginnen wir bei der Gruppe N-Sonde grundsätzlich erst 24 Stunden nach Sondenlegung.

Ist bei T-Drain oder N-Sonde vorher eine endoskopische Papillotomie durchgeführt worden, wird grundsätzlich ebenfalls erst nach 24 Stunden absoluter Nahrungskarenz mit der Lyse-Behandlung begonnen. So wird vorgebeugt, daß es nach Papillotomie zu Komplikationen kommt, insbesondere zur Entwicklung eines retroperitonealen Abszesses.

Bei der Gruppe N-Sonde auch ohne vorherige Papillotomie soll verhindert werden, daß es zu Komplikationen durch die Manipulationen an Papille bzw. Gallengang kommt, hier ist in erster Linie an eine Perforation bzw. Verletzung der Gallenwege zu denken.

Grundsätzlich sollte bei den Patienten mit naso-biliärer Sonde vor Litholyse-Beginn ein direktes Cholangiogramm durchgeführt werden, um eventuelle Paravasate zu sichern.

In einem Fall der Gruppe N-Sonde hatte sich ein Paravasat gezeigt und hatte offensichtlich zu Komplikationen - Schock, Verdacht auf Ölembolie - geführt. Deshalb sind auch Röntgen-Kontrollen in regelmäßigen Abständen notwendig, um eine Verlagerung der Sondenspitze und dadurch bedingte Verletzungen des Ductus choledochus frühzeitig zu erkennen.

Das Lösungsmittel wird am ersten Tag der Behandlung mit einer Geschwindigkeit von 1,5 - 2,5 ml pro Stunde infundiert. Dadurch wird erreicht, daß sich der Patient an das Lösungsmittel und seine eventuellen Nebenwirkungen gewöhnt. Anschließend kann die individuelle Infusionsgeschwindigkeit ermittelt werden. Bis zum Auftreten von Nebenwirkungen waren Schwankungen in der Infusionsmenge/-geschwindigkeit von 2 - 7,5 ml pro Stunde möglich.

Durch diese einschleichende Behandlung und individuelle Dosierung am ersten Tag ist es schließlich möglich geworden, das Lösungsmittel problemlos über 24 Stunden zu infundieren.

Zu den Mahlzeiten wird die Behandlung für ca. eine Stunde unterbrochen. Die Patienten sollen dadurch die Möglichkeit erhalten, sich auch außerhalb des Krankenzimmers aufhalten

zu können; gleichzeitig wird durch die Bewegung auch ein Reiz für eine mögliche Lageveränderung des Konkrementes erreicht.

Durch das möglichst lange Verbindungsstück zwischen T-Drain bzw. N-Sonde und Perfusor wird eine gewisse Bewegungsfreiheit des Patienten hergestellt, er muß also nicht streng im Bett liegen.

Fast alle Patienten konnten zu einer aktiven Mitarbeit im Verlauf der Behandlung bewegt werden; sie wurden angeleitet, den Perfusor selbst zu bedienen und auch das An- und Abstöpseln vom Gerät selbst vorzunehmen.

Eine Röntgen-Kontrolle zur Überprüfung der Sondenlage sowie zur Verlaufsbeobachtung von Konkrementenlage und -größenänderung wird alle 4-5 Tage durchgeführt.

An Laborparametern kontrollierten wir regelmäßig einmal pro Woche: Transaminasen, Bilirubin, Alkalische Phosphatase, gamma-GT, Amylase im Serum, Elektrolyte, Blutbild und Blut-senkung.

Die Dauer der Lysebehandlung richtet sich, wenn es nicht zum Spontanabgang des Konkrementes kommt, in erster Linie nach der Verträglichkeit bzw. nach dem Auftreten eventueller Komplikationen, letztlich aber nach der Wirksamkeit, d.h. nach der deutlichen Größenabnahme.

Ist die Größenabnahme des Konkrementes schließlich stationär, und ist aufgrund der zeitlich lang genug durchgeführten Litholyse eine deutliche Konsistenzminderung des Konkrementes zu erwarten, oder liegt das Konkrement präpapillär, ohne daß aufgrund der Größe ein spontaner Abgang erwartet werden kann, wird abschließend die endoskopische Steinzertrümmerung und -extraktion durchgeführt, entweder mit oder ohne vorherige Papillotomie.

E r g e b n i s s e:

neg. Ergebnis: 7,6 %

pos. Ergebnis: 92,4 %, davon 38,5 % Spontanabgänge
53,9 % m. Zertrümmerung

In 20 % der Spontanabgänge war keine Papillotomie
notwendig.

Tab. 3: Ergebnisse Gruppe T-Drain

neg. Ergebnis: 31,6 %

pos. Ergebnis: 68,4 %, davon 10,5 % Spontanabgänge
57,9 % m. Zertrümmerung

In 18 % der Fälle mit Zertrümmerung war keine
Papillotomie notwendig.

Tab. 4: Ergebnisse Gruppe N-Sonde

Tab. 5: Gruppe T-Drain

Fall	Alter	Gesch.	Dauer (Tage)	Menge (ml)	Lösungs- mittel	Papilloto- mie	Indikation zur Litholyse	Steinauflösung bzw. -zertrümmerung
1	51	w	5	760	Capmul	während	mult. Restkonkr. kein Spontanabg.	Auflösung
2	87	w	15	940	"	vor	kein Spontanabg. nach Papillotom.	Auflösung
3	74	m	10	1240	"	keine	Konkr. im Ductus hepaticus	Auflösung
4	71	m	13	3300	"	keine	Konkr. oberhalb prox. T-Drainsch.	Zertrümmerung
5	74	m	7	210	"	nach	zu großes Rest- konkrement	Zertrümmerung
6	65	w	16	2970	"	vor (chir)	kein Spontanabg. zu gr. Konkr.	Zertrümmerung
7	73	m	23	3610	"	nach	zu großes Rest- konkrement	Zertrümmerung
8	66	w	23	1675	GMOC	nach	Konkr. oberhalb prox. T-Drainsch	Zertrümmerung
9	51	w	6	240	"	nach	Konkr. im li. D. hepaticus	kein Steinabgang
10	65	m	26	332	"	vor	kein Spontanabg. nach Pap.	Zertrümmerung
11	53	m	13	302	"	vor	kein Spontanab. nach Pap.	Zertrümmerung
12	72	w	7	230	"	vor	Konkr. oberhalb prox. T-Drainsch	Auflösung
13	53	w	7	260	"	vor	kein Spontanabg. nach Pap.	Auflösung

Tab. 6: Gruppe N-Sonde

Fall	Alter	Gesch.	Dauer (Tage)	Menge (ml)	Lösungs- mittel	Papillotomie vor Lithol. nach während	Indikation zur Litholyse	Steinauflösung bzw. -zertrümmerung
1	59	w	21	3250	Capmul	vor	trotz Papillot. kein Steinabg.	Auflösung
2	51	w	10	1000	"	vor	"	Auflösung
3	83	w	34	3330	"	vor	"	Zertrümmerung
4	70	w	19	1590	"	nach	OP-Ablehnung, anfangs keine Papillotomie we- gen Divertikel	Zertrümmerung
5	87	w	5	200	"	während	OP-Ablehnung Cholangitis, trotz 2maliger pap. kein Abg.	Zertrümmerung
6	75	w	10	560	"	keine	zu großes Kon- krement, kein Spontanabgang zu erwarten	Zertrümmerung

Tab. 6: Gruppe N-Sonde

Fall	Alter	Gesch.	Dauer (Tage)	Menge (ml)	Lösungs- mittel	Papillotomie vor Lithol. nach während	Indikation zur Litholyse	Steinauflösung bzw. -zertrümmerung
7	46	w	20	2745	Capmul	keine	zu große Konkr. kein Spontanabg. zu erwarten	Zertrümmerung
8	72	w	9	750	"	vor	trotz zurücklie- gender Pap. kein Spontanabg.	Zertrümmerung
9	78	w	27	3900	"	nach	anfangs keine Pap. wegen Divertikel	Zertrümmerung
10	60	w	45	6270	"	vor	trotz zurücklie- gender Pap. kein Spontanabgang	Zertrümmerung
11	31	w	19	1335	GMOC	nach	zu große Konkr. kein Spontanab- gang zu erwarten	Zertrümmerung
12	33	w	16	1360	"	nach	zu große Konkr. kein Spontanabg. zu erwarten	Zertrümmerung

Tab. 6: Gruppe N-Sonde

Fall	Alter	Gesch	Dauer (Tage)	Menge (ml)	Lösungs- mittel	Papillotomie vor Lithol. nach während	Indikation zur Litholyse	Steinauflösung bzw. -zertrümmerung
13	82	m	23	1460	GMOC	nach	zu großes Konkr. kein Spontanabg. zu erwarten	Zertrümmerung
14	58	w	22	2000	"	vor	trotz Papillot. keine Extrakt. mögl., kein Spontanabgang	keine Steinauf- lösung
15	68	w	20	1120	"	keine	zu große Konkr. kein Spontanabg. zu erwarten	keine Steinauf- lösung
16	55	ww	Abbruch wegen Komplikationen					keine Steinauf- lösung
19	80	mm						

Gruppe T-Drain:

Bei insgesamt 13 Patienten führten wir eine Litholyse über T-Drain durch. Indikation zur Lyse waren hier Restkonkremente nach Cholezystektomie.

In 36 % der Fälle waren die Konkremeente trotz vorher durchgeführter Papillotomie (3 endoskopische und eine chirurgische Papillotomie) nicht spontan abgegangen.

Bei weiteren 36 % der Fälle wurde zum Abschluß der Litholyse eine Papillotomie mit Steinzertrümmerung durchgeführt; in 10 % der Fälle wurde während der Lyse papillotomiert und in 20 % der Fälle war keine Papillotomie notwendig.

In einem Fall, entsprechend 7,6 %, gelang bei dieser Gruppe die Steinauflösung nicht.

Grund des Versagens war, daß es sich um ein kleines, im Ductus hepaticus gelegenes Konkrement handelte, das trotz Einlegens einer zusätzlichen Sonde in den T-Drain wegen der komplizierten Lage nicht vom Lösungsmittel erreicht werden konnte.

In 12 Fällen, entsprechend 92,4 %, wurde ein positives Ergebnis erzielt, d.h., ein Steinabgang war spontan oder durch Zertrümmerung möglich.

Spontanabgänge wurden in 38,5 %, entsprechend 5 Fällen, erzielt. Hiervon waren 20 % der Patienten nicht papillotomiert. 80 % waren vor bzw. während der Lysebehandlung papillotomiert worden.

In 53,9 %, entsprechend 7 Fällen, gelang es, die Konkremeente zum Abschluß der Litholyse mittels Dormia-Körbchen total oder nach Zertrümmerung teilweise zu entfernen, wobei der Abgang der kleinen Restkonkremente abgewartet wurde.

In allen diesen Fällen war vor Behandlungsbeginn oder zum Abschluß eine Papillotomie durchgeführt worden (s. Tab. 3 u. 5).

Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei ca. 66 Jahren, davon waren 54 % Frauen und 46 % Männer.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer dieser Gruppe betrug 14 Tage, die durchschnittliche Menge an verbrauchtem Lösungsmittel 1241 ml.

46,2 % dieser Gruppe wurden mit GMOC behandelt, 53,8 % mit Capmul.

Die durchschnittliche Behandlungszeit mit Capmul betrug 14,1 Tage, gegenüber 13,6 Tagen der mit GMOC Behandelten.

Der durchschnittliche Verbrauch lag bei ca. 1861 ml Capmul, gegenüber ca. 518 ml GMOC.

An Nebenwirkungen traten in dieser Gruppe Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Oberbauchkoliken gleichermaßen bei den mit Capmul behandelten Patienten wie auch bei den mit GMOC behandelten auf.

Komplikationen in Form von heftigsten Oberbauchkoliken oder unbeherrschbarer Diarrhoe, entzündlichen Begleiterkrankungen wie Cholangitis oder Pankreatitis, oder auch Elektrolytstörungen, traten in keinem Fall auf.

Die regelmäßig kontrollierten Laborparameter, wie oben beschrieben, zeigten, falls sie zu Beginn der Behandlung pathologisch ausgefallen waren, deutliche Normalisierungstendenz zum Zeitpunkt der Beendigung des stationären Aufenthaltes.

Gruppe N-Sonde:

Bei 19 Patienten wurde eine Litholyse über eine naso-biliäre Sonde durchgeführt (s. Tab. 4 und 6).

Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei ca. 70 Jahren, davon waren 84 % Frauen und 16 % Männer.

In 31,6 %, entsprechend 6 Fällen, war die Litholyse nicht erfolgreich bzw. mußte wegen eingetretener Komplikationen abgebrochen werden. Dies geschah in 4 Fällen!

Abbruch wegen Komplikationen:

Dabei handelte es sich in zwei Fällen um fast 80jährige, weibliche Patienten. In dem einen Fall wurde die Litholyse wegen eines zwischenzeitlich aufgetretenen Myocardinfarktes abgebrochen.

In dem anderen Fall handelte es sich um eine Patientin mit einem Verschlußikterus bei Cholezysto-Choledocholithiasis mit Begleitpankreatitis, die aufgrund ihres äußerst stark reduzierten Allgemeinzustandes nicht operationsfähig war. Hier gelang es jedoch zumindest, durch das Einlegen der naso-biliären Sonde nach zwei Tagen das Serum-Bilirubin zu senken, gleichzeitig kam es durch die nun durch die Sonde gewährleistete Papillenöffnung zur Normalisierung der erhöhten Amylasewerte im Blut.

Die zuerst genannte Patientin verstarb an den Folgen des Myocardinfarktes, die zweite Patientin an den Folgen einer Bronchopneumonie.

Bei einem 66jährigen Patienten wurde die Litholyse wegen einer Cholangiosepsis abgebrochen. Der Patient kam mit einem Verschlußikterus bei Zustand nach Cholezystektomie zur Aufnahme. Im Choledochus fanden sich mehrere große Konkrementen. Wenige Tage nach Litholyse-Beginn entwickelte der Patient Temperaturen und klagte über heftige Oberbauchkoliken.

Daraufhin wurde die Behandlung unterbrochen, bis sich das klinische Bild gebessert hatte.

Wenige Tage nach erneutem Litholyse-Beginn entwickelten sich septische Temperaturen, es kam zu einem starken Anstieg des Serum-Bilirubins. Daraufhin wurde eine endoskopische Papillotomie durchgeführt, und, nachdem sich der Allgemeinzustand weitestgehend stabilisiert hatte, eine Choledochotomie vorgenommen.

Intraoperativ fanden sich drei deutlich konsistenzgeminderte Konkrementen, so daß man in der Nachschau sagen darf, daß eine endoskopische Extraktion dieser "weichen" Steine durchaus möglich gewesen wäre.

Bei dem vierten Fall, bei dem wegen schwerwiegender Komplikationen die Auflösungsbehandlung abgebrochen wurde, handelte es sich um einen 50jährigen Mann.

Die Indikation zur Litholyse waren hier Oberbauchkoliken bei Rezidivkonkrementen bei Zustand nach Cholezystektomie und Zustand nach Billroth-II-Operation.

Im Ductus choledochus fanden sich zwei Konkremeate sowie eine Stenose des stark erweiterten Gallenganges an der wahrscheinlich ehemaligen Cysticus-Einmündung. Die Konkremeate lagen proximal dieser Stenose.

Während des Einlegens der Sonde muß es zu einer Perforation eines kleinen Gallenganges gekommen sein, die Röntgen-Aufnahme zeigte ein Kontrastmittel-Paravasat.

Die naso-biliäre Sonde wurde in eine Lage proximal der Stenose gebracht.

Nachdem sich an den darauffolgenden Tagen klinisch und laborchemisch keine Entzündungszeichen zeigten, der Patient von seiten des Oberbauches beschwerdefrei war, begannen wir mit der Litholyse.

Nach ca. 5 Tagen kam es plötzlich zum Auftreten von hohen Temperaturen um 40° sowie zum Anstieg der cholestase-anzeigenden Enzyme. Klinisch bot sich das Bild eines septischen Schocks mit auffälliger, stark zunehmender Dyspnoe und Zyanose. Röntgenologisch zeigte die Thorax-Aufnahme die Zeichen einer Schocklunge.

Ursächlich könnte es sich bei diesem Geschehen um eine Ölembolie, bedingt durch die oben beschriebene Gallengangsperforation, gehandelt haben.

Nach kurzfristiger Intensivbehandlung mit Beatmung hatte sich nach 3 Wochen der Zustand des Patienten so gebessert, daß wir nochmals mit einem Litholyse-Versuch begannen.

Im direkten Cholangiogramm hatte sich kein Paravasat mehr gezeigt, es kam aber auch andererseits unter der Lyse zu keiner deutlichen Größenabnahme der Konkremeate.

Wir entschlossen uns daraufhin zur chirurgischen Intervention. Die anschließende Steinanalyse ergab, daß es sich um einen Cholesterinstein (50 %) mit Calcium-Bilirubin (50 %) handelte. Röntgenologisch war dieser Stein negativ.

Ein positives Ergebnis in der Gruppe N-Sonde konnte in 68,4 %, entsprechend 13 Fällen, erzielt werden. Davon war es in 10,5 %, entsprechend 2 Fällen, zur Steinauflösung gekommen, eine Papillotomie war in diesen Fällen vor der Litholyse vorgenommen worden (Verlauf s. Abb. 4 - 7).

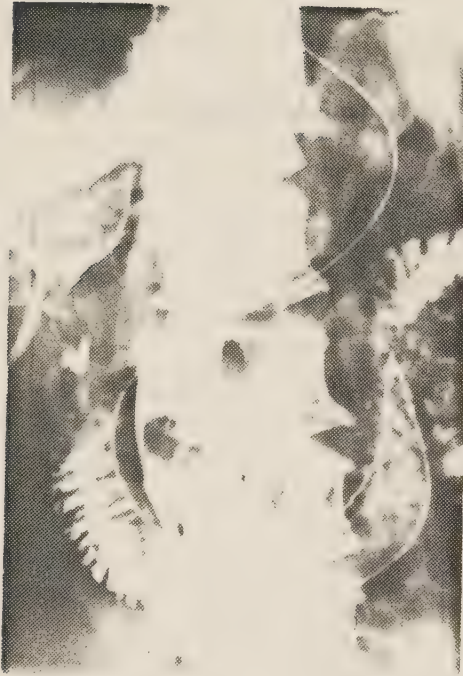


Abb. 4: Nach Einlegen der naso-biliären Sonde wird Kontrastmittel injiziert. Die Schlingen in Magen und Duodenum sind begradigt. Die Sondenspitze liegt oberhalb des Konkrementes, so daß eine Umspülung mit dem Lösungsmittel gewährleistet ist.

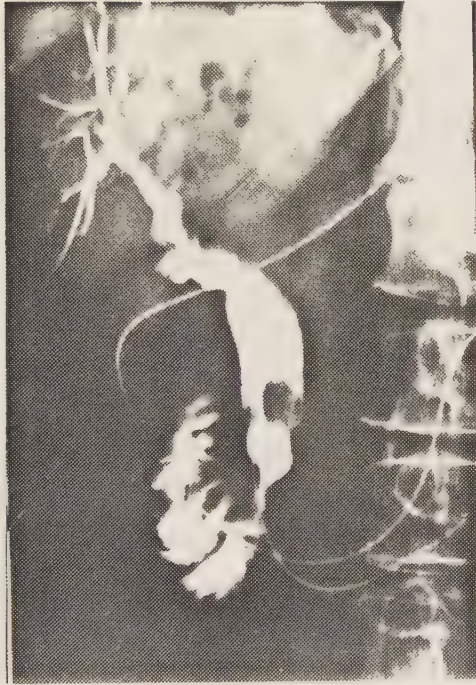


Abb. 5: Nach 4-tägiger Litholyse ist das Konkrement kleiner geworden.
Die Oberfläche des Steines erscheint uneben.



Abb. 6: Nach 7-tägiger Lysetherapie hat das Konkrement seine Lage verändert.



Abb. 7: Nach 10-tägiger Litholyse ist es
zum Spontanabgang des Konkrementes
gekommen.
Die Gallenwege stellen sich steinfrei
dar.

In 57,9 %, entsprechend 11 Fällen, gelang es, zum Abschluß der Auflösungsbehandlung die endoskopische Zertrümmerung und Extraktion der Konkremeente durchzuführen.

In zwei von diesen Fällen war es möglich, die Konkremeente ohne vorherige Papillotomie zu extrahieren, in weiteren drei Fällen war die Papillotomie vor der Behandlung, in einem Fall während der Behandlung durchgeführt worden.

Bei den restlichen fünf Fällen wurde die Papillotomie zum Abschluß der Litholyse ausgeführt.

Die Indikation in dieser Gruppe zur ERCP waren in 47 % rezidivierende Oberbauchkoliken, in 47 % Oberbauchkoliken und Verschlüßikterus sowie Cholangitis, in einem Fall bestand noch eine zusätzliche Pankreatitis. Bei einer Patientin war die Indikation die Abklärung erhöhter Transaminasen.

Wir entschlossen uns zur Durchführung einer Litholyse (s. Tab.6), da es in 31,5 % trotz vorheriger Papillotomie nicht zum spontanen Steinabgang gekommen war.

In 26,3 % war ein spontaner Steinabgang bzw. eine Steinextraktion wegen der Größe der Konkremeente nicht möglich.

In zwei Fällen wurde wegen unübersichtlicher anatomischer Verhältnisse, die Papille mündete in ein Divertikel, auf eine vorherige Papillotomie verzichtet.

In dieser Gruppe mit naso-biliärer Sonde befanden sich zu 20 %, entsprechend 4 Fällen, Patienten mit Choledoch- und gleichzeitiger Cholezystolithiasis.

Diese Patienten waren aufgrund ihres Alters und des reduzierten Allgemeinzustandes nicht operationsfähig bzw. nicht operationswillig (Indikationen zur Litholyse s. Tab. 7).

Die durchschnittliche Behandlungsdauer in dieser Gruppe betrug ca. 20 Tage, die Dauer schwankte zwischen 5 und 45 Tagen. Die extrem lange Behandlung von 45 Tagen erklärt sich mit einer

überaus guten Verträglichkeit des Lösungsmittels durch den Patienten.

An Lösungsmittel wurden durchschnittlich 2058 ml verbraucht. Auch in dieser Gruppe wurden Patienten mit Capmul oder GMOC behandelt, 74 % mit Capmul 8210 und 26 % mit GMOC. Der durchschnittliche Verbrauch an GMOC lag bei 1455 ml, der Verbrauch an Capmul betrug 2359 ml, wobei die GMOC-Gruppe durchschnittlich 20 Tage, die Capmul-Gruppe durchschnittlich 19,1 Tage behandelt wurde. Beide Gruppen also fast gleich lang!

Auch bei den über naso-biliäre Sonde behandelten Patienten traten wie bei der Gruppe T-Drain gleichermaßen bei den mit Capmul und GMOC behandelten an Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen und Oberbauchkoliken auf.

Bei beiden Gruppen waren die Nebenwirkungen durch Gabe von Metoclopramid oder ein Spasmolytikum zu beheben. Gleichzeitig wurde bei schweren Nebenwirkungen eine Behandlungspause für mehrere Stunden oder auch Tage eingelegt.

In einem Fall kam es durch die starke Diarrhoe zur Hypovolämie und Elektrolytentgleisung. Nach Volumen- und Elektrolytsubstitution ließ sich auch dieser Zwischenfall beherrschen. Wir rieten deshalb grundsätzlich allen Patienten bei starker Diarrhoe auf reichliche Flüssigkeitszufuhr zu achten (Komplikationen der Litholyse s. Tab. 8).

T-Drain und N-Sonde:

Das Durchschnittsalter des gesamten Kollektivs lag bei ca. 69 Jahren. Das Verhältnis Frauen zu Männer betrug 23:9, entsprechend 72 % zu 28 %.

Die Behandlungsdauer bei beiden Gruppen betrug ca. 16 Tage bei einem durchschnittlichen Verbrauch an Lösungsmittel von 1500 ml. Die durchschnittliche Infusionsgeschwindigkeit lag bei 3-5 ml pro Stunde.

- A) Choledocholithiasis bei Status nach Cholecystektomie, wenn eine endoskopische Papillotomie bzw. Steinextraktion nicht möglich oder kontraindiziert ist.
- B) Choledocholithiasis bei vorhandener Gallenblase, wenn ein erhöhtes Operationsrisiko oder Operationsunwilligkeit besteht und eine endoskopische Steinextraktion nicht möglich ist.

Tab. 7: Indikationen zur Litholyse

- 1) Elektrolytstörungen (1 Fall)
- 2) Hypovolämischer Schock (1 Fall)
- 3) Gallengangsperforation bei Sondenlegung (1 Fall)

Tab. 8: Komplikationen der Litholyse

D I S K U S S I O N:

Durch unsere Untersuchungen konnten wir zeigen, daß in 92,4 % über T-Drain und in 68,4 % über naso-biliäre Sonde eine Gallengangssteinauflösung bzw. -erweichung mit anschließender Zerkrümmung möglich war.

Es konnte hiermit nachgewiesen werden, daß mit Capmul 8210 bzw. GMOC wirksame Lösungsmittel für Gallengangssteine (Cholesterinsteine) gefunden wurden, die eine Alternative zur operativen Steinentfernung (Choledochotomie und chirurgische Sphincteromyotomie) darstellen.

Angesichts der zunehmenden Morbidität der Gallenblasen - Gallenwegs-Erkrankungen muß der Entwicklung nicht invasiver Methoden der Steinentfernung große Bedeutung beigemessen werden. Ca. 5 - 10 % der Bevölkerung sind heute von der "Steinkrankheit" betroffen (8).

20 % der Frauen und 10 % der Männer, die an Gallenblasen- oder Gallenwegserkrankungen leiden, sind über 70 Jahre alt (8).

Bei unseren untersuchten Patienten (Gallenwegserkrankungen) lag das Durchschnittsalter bei 69,1 Jahren. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 1:2,5, ähnlich wie auch in der Literatur beschrieben (8).

Neben der höheren Morbidität im Alter nimmt auch die Komplikationsrate der chirurgischen Intervention zu (29).

Während Patienten unter 50 Jahren ohne Risikofaktoren (als Risikofaktoren sind zu nennen u.a. Diabetes mellitus, Hypertonie, Zustand nach Myocardinfarkt) nur eine Mortalität von 1,06 % aufweisen, steigen diese Komplikationsraten um fast 40 % mit zunehmendem Alter.

Es gilt nach wie vor, daß Patienten ohne Risikofaktoren bis zum Alter von 50 - 60 Jahren cholezystektomiert werden sollten. Es bleibt noch zu erwähnen, daß nur ca. 18 % der Gallensteinträger innerhalb von 20 Jahren ihrer Erkrankung symptomfrei bleiben (29).

Zu den zunehmenden Komplikationen im Alter sind zu zählen: akute Gallenblasenentzündung, Cysticus-Verschluß, Gallenblasenhydrops, Gallenblasenempyem, Gallenblasenperforation mit Peritonitis, Gallengangstein mit Cholangitis, Verschlußikterus und akute Pankreatitis. Ca. 5,3 % macht schließlich noch die maligne Entartung der Gallenblase aus (8).

In ca. 20 - 30 % findet man neben einer Cholecystolithiasis gleichzeitig eine Choledocholithiasis. Auch die Choledocholithiasis nimmt mit steigendem Alter zu, laut Literatur findet man bei 80jährigen in 45 % gleichzeitig Gallengangssteine (8). Auch in unserem Patientengut, sowohl Gruppe T-Drain wie nasobiliäre Sonde, waren fast 50 % über 70 Jahre alte Patienten mit Gallengangssteinen. In 21 % fanden sich gleichzeitig Konkrementen in der Gallenblase.

An diagnostischen Möglichkeiten der Gallensteindarstellung stehen den Routine-Röntgen-Methoden, orales und Infusionscholangiogramm, die seit 1970 angewandte und weiterentwickelte endoskopische retrograde Cholangio-Pankreatikographie gegenüber. Seit einigen Jahren wird zusätzlich zur Diagnostik und Therapie die perkutane transhepatische Cholangiographie durchgeführt.

Diese bleibt jedoch nur bestimmten Indikationen vorbehalten: u.a. Gallengangsmalignom oder Pankreaskopf-Carcinom mit Papillenverschluß; Undurchführbarkeit einer endoskopischen Cholangiographie bzw. Papillotomie.

Als Hauptindikation zur ERCP werden Rezidivsteine nach Cholezystektomie, Steine in den Gallengängen bei vorhandener Gallenblase, aber erhöhtem Operationsrisiko sowie Papillenstenosen (benigne oder maligne) genannt (10, 24, 34, 36).

Eine weitere wichtige Indikation ist die endoskopische Sphincterotomie vor geplanter Cholezystektomie (29, 36). Hierdurch soll dem Patienten der erschwerende und komplikationsreiche Eingriff einer Choledochotomie und chirurgischen Papillotomie erspart bleiben.

Da bei ca. 20 - 30 % der Fälle neben der Cholezystolithiasis gleichzeitig eine Choledocholithiasis gefunden wird, diese Patienten durchschnittlich 70 Jahre und älter sind, erhöht sich dadurch auch das Risiko der Choledochotomie.

Die Mortalität liegt bei ca. 4%, bei wiederholten Eingriffen steigt sie auf ca. 12 % an.

Als Komplikationen werden beschrieben neben der Ligatur der Arteria hepatica, die Ligatur des Ductus hepaticus oder Ductus choledochus, Perforationen des Duodenum und Colons, weiterhin Gallengangsfisteln und T-Drain-Fisteln sowie der postoperative Ikterus. Postoperativer Ikterus benigner Genese durch intrahepatische Cholestase, der sich spontan zurückbildet oder postoperativer Ikterus, mit Anstieg der cholestaseanzeigenden Enzyme; Ursachen hier u.a. vergessene Konkremente im Choledochus, nachgerückte Konkremente im Choledochus, nachgerückte Konkremente aus dem Ductus hepaticus, Papillenoedem oder Narbenstrikturen.

Dadurch Auftreten des Bildes eines Verschlubikterus mit oder ohne Cholangitis oder Begleitpankreatitis (8).

Insgesamt liegt die Zahl der Restkonkremente postoperativ oder im Verlauf von Jahren zwischen 2 und 9 % (18).

Restkonkremente trotz intraoperativen Cholangiogramms werden in ca. 1 - 10 % übersohen.

Um also die relativ hohe Mortalität von 4 - 12 % des Zweiteingriffes nach Cholezystektomie zu senken, ist die präoperative endoskopische Papillotomie durchaus zu befürworten.

Seit 1974 werden Papillotomien mit Entfernung von Gallengangskonkrementen durchgeführt. Hauptindikationen sind: Rezidivstein bei Zustand nach Cholezystektomie, Choledochuskonkrement und steingefüllte Gallenblase, wenn Operationskontraindikationen bestehen. Eine weitere Indikation sind Papillenstenosen.

Vellar et al. (34) und Roberts-Thomson (24) stellen in ihren Arbeiten den Erfolg der ERCP mit Papillotomie besonders bei Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko dar.

COTTON und VALLON (4) schreiben über eine Untersuchung an 679 Patienten im Jahre 1980, die eine Cholezystektomie durchgeführt und keinen T-Drain mehr hatten. In 87 % wurde eine endoskopische Papillotomie durchgeführt und in 87 % fanden sich anschließend steinfreie Gallenwege. In 8,5 % waren anschließend Komplikationen aufgetreten, in 1,6 % war eine sofortige Operation notwendig geworden. Die Letalität in dieser Gruppe lag bei 1 %.

Auch L. WITZEL beschreibt anhand seiner Untersuchungen aus den Jahren 1974 - 1979 eine erfolgreiche Papillotomie an 91,2 % von 134 durchgeführten Untersuchungen.

Die Komplikationsrate bei dieser Studie lag bei ca. 6 % und die Mortalität bei 1 % (36).

In 10 % der Fälle bestehen Kontraindikationen gegen eine Papillotomie. Hierzu gehören u.a. Blutungsneigung, langstreckige Stenose des unteren Ductus choledochus oder zu großes Gallengangskonkrement.

Als relative Kontraindikation wird die akute Pankreatitis beschrieben, doch ist es auch hier möglich, wenn ein die Papille verschließendes Konkrement die Ursache ist, dieses durch Papillotomie und Extraktion zu entfernen (36).

Insgesamt gelingt es aus den oben erwähnten Gründen in 5 - 10 % der Fälle nicht, die Gallengangskonkremente zu entfernen (22, 36).

Gerade für diese Fälle, bei denen relative oder absolute Kontraindikationen bestehen, oder weil der Patient eine Operation (Cholezystektomie/Choledochotomie) ablehnt, wurde in den letzten Jahren nach Alternativen gesucht, eine möglichst wenig belastende und mit geringen Komplikationen behaftete Methode zu entwickeln, um Gallenblasen- und Gallengangssteine zu entfernen: mechanische Extraktion, chemische Auflösung oder eine Kombination beider Verfahren.

Wie kommt es nun überhaupt zu dieser großen Zahl von ca. 9 % von Gallengangssteinen bei Zustand nach Cholezystektomie?

Wie oben beschrieben, werden 1 - 14 % der Konkremeinte intraoperativ übersehen.

Zur Neubildung von Konkrementen kann es im Kontaktbereich mit Nahtmaterial kommen oder in Taschen, z.B. im ehemaligen Cysticusstumpf (14, 18).

Neben den eingangs erwähnten Methoden der Steinauflösung mit Äther, Chloroform oder Heparinlösungen, die heute wegen der geringen Erfolge und großen Nebenwirkungen nicht mehr durchgeführt werden, wurden in den letzten Jahren Versuche mit der medikamentösen Steinauflösung mit Gallensäuren (Chenodesoxycholsäure) durchgeführt.

Diese Auflösung ist jedoch nur bei Gallenblasenkonkrementen möglich. Weiterhin können nur Cholesterinsteine aufgelöst werden. Die Behandlungsdauer schwankt je nach Größe des Steines zwischen einem halben und zwei Jahren (11, 23).

Insgesamt sind die Nebenwirkungen dieser Behandlung gering, es werden lediglich Übelkeit, manchmal erhöhte Transaminasenaktivität, beschrieben.

Die pharmakokinetische Wirksamkeit der medikamentösen Steinauflösung beruht auf der Hemmung der Aktivität der 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA-Reductase, wodurch es zur Hemmung der Cholesterinsynthese kommt.

Beschrieben werden Erfolge von 50 - 60 % (20, 23).

Nachteil dieses Behandlungsverfahrens ist, daß es nur bei kleinen, reinen Cholesterinkonkrementen wirksam ist. Weiterhin ist Voraussetzung für einen Erfolg die regelmäßige und lange Einnahme durch den Patienten, die gewährleistet sein muß. Jedoch bleibt zu erwarten, daß nach erfolgreicher Steinauflösung die Rezidivrate hoch sein dürfte, da die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Steinbildung führten, unverändert vorliegen. Es müßte die Behandlung dann wohl lebenslang durchgeführt werden, um einen dauerhaften Erfolg zu garantieren. Langzeitergebnisse dieses Behandlungsverfahrens stehen noch aus.

Für Choledochuskonkremente (bei Zustand nach Cholezystektomie) oder Choledocholithiasis bei fehlender OP-Bereitschaft oder OP-Kontraindikation hat man andere Lösungsmittel erprobt.

Wie oben erwähnt, wurden Versuche mit Heparin/NaCl-Lösungen durchgeführt.

NUSSBERGER (21) schreibt über eine Studie aus dem Jahre 1978 an 336 Patienten mit Cholelithiasis. In 18 % war eine Choledochusrevision notwendig. Bei 1,8 % (= 6 Patienten) fand man 8 - 10 Tage nach erfolgreicher Cholezystektomie Choledochuskonkremente. Hiervon wurden 3 Patienten erfolgreich reoperiert, bei weiteren 3 Patienten wurde eine Lösungsbehandlung über T-Drain mit Heparin über 20 Tage durchgeführt. Davon waren 2 Fälle erfolgreich. Gleiche Ergebnisse beschreibt auch THIELE (31) in einer Untersuchung aus dem Jahr 1977.

Schon 1972 beschrieben WAY et al. (22), 1973 GARDNER et al. (7) und 1979 SOHRABI et al. (30) Lösungsversuche mit Natrium- und Heparinlösung unter Zusatz von Gallensäuren (Cholat).

Nebenwirkungen hier: Übelkeit, Oberbauchkoliken und Diarrhoe.

Wie oben beschrieben, sollte durch den Zusatz von Gallensäuren die Cholesterinsynthese gehemmt und somit eine Störung des Lösungsgleichgewichtes verhindert werden.

Seit 1978 sind Versuche mit Glycero-mono-octanoat (mittelkettige Triglyceride) beschrieben worden. Ausschlaggebend für unsere Versuchsreihe war die eingangs erwähnte Arbeit von THISTLE et al. (32).

Unsere Untersuchungsergebnisse und die weiteren, bereits veröffentlichten Arbeiten sind erfolgsversprechend und weiterentwicklungswürdig (1, 3, 5, 6, 13 - 16, 18, 19, 25 - 28, 32, 33, 35, 37, 38).

Zur Entstehung von Gallensteinen und zum Wirkungsmechanismus von Capmul 8210 bzw. der modifizierten Lösung GMOC:

Die Gallenflüssigkeit, ca. 1000 ml/die, wird kontinuierlich aus der Leber sezerniert. Sie besteht zu 97 % aus Wasser, darin gelöst 1000 - 1800 mg % Gallensalze und -säure, 60 - 700 mg % Cholesterin und Phospholipide und 2 - 75 mg Bilirubin. Weitere Bestandteile sind Neutralfette, Harnstoff, Calcium, Magnesium, Phosphate, Karbonate und Eisen.

Cholesterin, Lezithin, Gallensäure und Bilirubin befinden sich in einer instabilen Lösung und sind von Stabilisatoren abhängig. Kommt es jetzt zum Auftreten von Stase oder Entzündung, so tritt eine Störung des Lösungsgleichgewichtes auf, hauptsächlich des Verhältnisses Cholesterin zu Gallensäuren (normal 1:20 bis 1:30), und es kommt zur Ausfällung von Cholesterin-Kristallen.

An Gallensäuren werden primär in der Leber aus Cholesterin enzymatisch Cholsäure und Desoxycholsäure gebildet, im Darm werden die sekundären Gallensäuren bakteriell gebildet: Desoxycholsäure und Lithocholsäure.

Diese Gallensäuren bilden in wäßriger Lösung Mizellen. Hydrophile Gruppen, äußerlich gegen wäßrige Phasen, und hydrophobe Gruppen, gegen das Innere gerichtet, die wasserunlösliche Gruppen aufnehmen können und so in Lösung halten (8, 11).

Mit Glycero-mono-octanoat (Capmul 8210 und GMOC) hatte man ein Lösungsmittel für organische Substanzen gefunden.

Glycero-mono-octanoat, ein Caprylsäureester des Glycerins, besitzt eine 2 1/2 mal höhere Lösungskapazität für Cholesterin als Gallensäure (14, 17).

Dieses Spülmedium besitzt seine Wirkung nur in Bezug auf reine Cholesterinsteine.

Wie anfangs erwähnt, handelt es sich jedoch bei den Choledochus-konkrementen in fast 70 % um Cholesterin-Pigment-Steine, so daß man zusätzlich mit Gallensäuren (BA)-EDTA-Lösung behandelte (14, 18).

Bei unseren Versuchen verwendeten wir neben Capmul das veränderte Präparat GMOC (Firma Falk). Hierbei hatte man durch Zusatz von Palmidrol und Pluronic F 68 (Fettsäuren) eine Verbesserung der Emulgierbarkeit, durch Zusatz von EDTA, einem Komplexbildner, der Kationen in Pigmentablagerungen durch Chelatbildung in Lösung bringt, sowie durch Zusatz von Carnosin, einem körpereigenen Dipeptid, das antientzündliche Eigenschaften besitzen soll, sowie durch Zusatz von NAOH, das den pH in den alkalischen Bereich anhob, eine bessere Lösungswirkung und bessere Verträglichkeit zu erreichen versucht (14) (Zusammensetzung der Lösungsmittel s. Tab. 9).

Nachteile dieser Lösungen wie auch der inzwischen weiterentwickelten Lösungsmittel mit Gallensalz und Natrium EDTA-Zusatz sind die mitunter den Patienten stark belastenden Nebenwirkungen.

In erster Linie sind hier zu nennen: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe. Von unseren Patienten klagte fast jeder über Übelkeit, die durch Gabe von Metoclopramid gebessert werden konnte. Sollte es zu Erbrechen oder starker Diarrhoe gekommen sein, wurde vorübergehend die Infusion für ca. 2 - 3 Stunden oder eventuell den ganzen Tag oder die ganze Nacht unterbrochen.

SCHEHK et al. (25) berichteten über Tierversuche, bei denen es durch die Behandlung mit Glycero-mono-octanoat zu Cholangitis, Papillitis und akuter Pankreatitis gekommen war.

Wir konnten diese Erkrankungen bei unseren Patienten im Verlauf der Behandlung nicht feststellen.

Capmul 8210:

(Fa. Capitol, USA)

Glycerin-1-monooctanoat

Glycerin-diocanoat

Glycerin-trioctanoat

Capryl-Säure

pH 4,24

GMOC:

(Fa. Falk)

Glycerin mono- und dioctanoat

Pluronic F 68

Palmidrol

Cholsäure

Carnosin

EDTA-Na

H₂O

pH 7,4 - 7,8

BA-EDTA:

(Fa. Falk)

Ursodesoxycholsäure

Cholsäure

EDTA-Na

Carnosin

pH 9,4

Tab. 9: Zusammensetzung der Lösungsmittel

Wenn Klinik und Laborbefunde für eine solche Erkrankung sprachen, bestand sie schon vor Litholyse-Beginn.

LEUSCHNER et al. (18) berichten über die Wirksamkeit von Cholestyramin bei profusen Durchfällen.

Wir setzten versuchsweise Loperamid-HCl (Imodium) ein.

Eine signifikante Besserung der Durchfälle konnte jedoch nicht beobachtet werden.

Eine Patientin klagte über heftigste retrosternale Schmerzen. Die durchgeführte Oesophago-Gastro-Duodenoskopie zeigte eine ausgedehnte Oesophagitis, Gastritis und Duodenitis im Verlauf der Teflon-Sonde.

Ursache hierfür können der lokale Reiz der Sonde oder auch das Lösungsmittel selbst sein (25).

Wegen dieser Nebenwirkungen wurde versucht, das Lösungsmittel verträglicher zu machen. Der pH-Wert von Glycero-mono-octanoat (pH 4,24) wurde, wie oben beschrieben, auf einen pH-Wert von 7,4 bis 7,6 angehoben. Gleichzeitig konnte dadurch eine bessere Aufspaltung des Präparates durch die Pankreasfermente erreicht werden, was zu einer Abnahme der Nebenwirkungen, insbesondere der Diarrhoe, führen sollte.

Wir konnten im Vergleich der Capmul- und GMOC-behandelten Gruppe keine Änderung in Bezug auf diese Nebenwirkungen feststellen.

Auch wurde die Therapiedauer durch GMOC nicht wesentlich verändert. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Capmul lag bei 14,1 Tagen (T-Drain) bzw. 19,1 Tagen (N-Sonde) gegenüber 13,6 Tagen (T-Drain) bzw. 20 Tagen (N-Sonde) der GMOC-Gruppe. Eine endgültige Aussage hierzu ist jedoch nicht möglich, da bisher nur ein Drittel unserer Patienten mit GMOC behandelt wurden.

Nachteilig bei diesen Lösungsmitteln scheint, daß es nur für reine Cholesterinsteine verwendbar ist. LEUSCHNER beschreibt in seinen Arbeiten (14, 18) Versuche mit einer alternierenden Therapie: GMOC im Wechsel mit BA-EDTA-Lösung.

Durch diese Therapie soll es möglich sein, nicht nur reine Cholesterinsteine, sondern auch Pigment-Steine aufzulösen. Bei diesem Verfahren haben sich nicht nur die Cholesterinsteine schneller, sondern auch Calcium-Bilirubin-Steine aufgelöst.

Der Erfolg dieser alternierenden Therapie lag bei 75 % bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 20 Tagen und bei gleichbleibenden Nebenwirkungen, die aber geringer sein sollen.

Fast 95 % aller Gallensteine sind Cholesterinsteine, also röntgen-negativ. Bei rund 40 % hiervon soll es sich jedoch um Cholesterin-Pigmentsteine handeln (18). Das alternierende Behandlungsverfahren scheint erfolgversprechend. Aufgrund unserer Untersuchungen kann man jedoch sagen, daß auch mit GMOC eine Lyse der Konkremeⁿte möglich ist, da sich Cholesterin in der äußeren Hülle befindet. Diese äußere Hülle kann mit GMOC angegriffen werden, also "weich" gemacht werden.

Aus unseren Untersuchungen kann geschlossen werden, daß eine vollständige Auflösung von Gallengangssteinen in einer für den Patienten zumutbaren Zeit nur in 21 % der Fälle möglich ist.

Denn, wie unsere Untersuchungen zeigen, waren die Konkremeⁿte nur bei 21 % der Patienten so verkleinert, daß sie spontan abgingen. Wiederum war nur bei 33 % von diesen Fällen keine Papillotomie vor, während oder nach der Litholyse-Behandlung notwendig.

Letztlich wird es also darauf ankommen, daß die äußere Hülle des Steines so konsistenzgemindert wird, daß eine abschließende Zerkleinerung und Steinextraktion mit dem Dormia-Körbchen möglich ist. Dieses geschah bei 56 % unserer Patienten, hierbei wiederum war nur bei 16,6 % keine Papillotomie notwendig.

Zum Problem der Papillotomie bei Litholyse:

Wie obige Zahl zeigt, sind die Fälle, bei denen das Konkrement aufgrund der Beschaffenheit der Papille ohne Erweiterung entfernt werden kann, äußerst gering.

In unseren Gruppen (T-Drain/N-Sonde) wurde in 30 % eine Papillotomie vor der Litholyse, davon eine chirurgische Papillotomie vorgenommen.

In einem Fall wurde während der Litholyse papillotomiert, bei den übrigen zum Abschluß der Behandlung.

Durch ein besseres Lösungsmittel, und die alternierende GMOC/BA-EDTA-Lösungsbehandlung scheint dafür zu sprechen, müßte eine völlige Steinauflösung erreicht werden, um eine Papillotomie überflüssig zu machen oder zumindest so klein wie möglich zu halten. Dadurch können die anatomisch-physiologischen Verhältnisse erhalten werden. Aber auch die Komplikationen der Papillotomie blieben gering, die den Verlauf der Gallensteinerkrankung erschweren würden. Hier sind in erster Linie zu nennen Blutung oder retroperitonealer Abszeß.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die Litholyse über T-Drain kürzer ist als über naso-biliäre Sonde, ca. 15 Tage gegenüber ca. 20 Tagen. Außerdem scheint die durchschnittliche Menge an Lösungsmittel geringer zu sein, 1416 ml gegenüber 2058 ml.

Die Ursache hierfür könnte in einer besseren Umspülung der Konkremeinte zu sehen sein, da durch die naso-biliäre Sonde eine dauernde Öffnung der Papille hervorgerufen wird und somit das Lösungsmittel schneller abfließt.

Möglicherweise trägt jedoch auch eine andere Steinzusammensetzung, häufig erst im Laufe von Jahren im Ductus choledochus neugebildet, zur längeren Behandlungsdauer, also schwereren Löslichkeit bei der Gruppe naso-biliäre Sonde bei.

Da es sich meist um Patienten mit Verschlußikterus, eventuell sogar mit Begleit-Pankreatitis (wie in einem unserer Fälle)

handelt, liegt ein Vorteil der naso-biliären Sonde darin, daß durch die Sonde eine Papillenöffnung und ein Abfluß der Gallenflüssigkeit und des Pankreassekretes bei präpapillär gelegenem Konkrement erreicht werden. So wird gewährleistet, daß es rasch zu einer Normalisierung der cholestaseanzeigenden Enzyme und zur Besserung der Pankreatitis kommt. In unserem Fall nach 2 Tagen Normalisierung der Amylase im Serum und deutlicher Abfall des Bilirubins.

Die in einigen unserer Fälle auffällig längere Behandlungszeit erklärt sich mit den oben beschriebenen Unterbrechungen von Stunden bis Tagen, falls es zu belastenden Nebenwirkungen gekommen war.

Die Behandlungsdauer schwankt laut Literatur zwischen 72 Stunden und 21 Tagen. LEUSCHNER et al. (13) beschreiben eine Verkleinerung der Konkremeente schon nach 72stündiger Behandlung mit 5 ml pro Stunde.

Insgesamt liegt unsere Behandlungsdauer im gleichen zeitlichen Rahmen wie die in der Literatur beschriebenen Fälle (3, 27, 28, 32).

Die Dosierungsangaben liegen alle durchschnittlich bei 5-6 ml pro Stunde.

COTTON et al. (3) infundierten das Lösungsmittel sogar mit 10 ml pro Stunde.

LEUSCHNER et al. (13) empfehlen, den Infusionsdruck mit einem Manometer zu messen und 10 - 20 cm H₂O nicht übersteigen zu lassen, um einen Lösungsmittelstau frühzeitig zu erkennen.

Neben dem kolikartigen Oberbauchschmerz, der Hinweis auf einen Stau sein kann, ist jedoch durch die liegende naso-biliäre Sonde eine dauernde Öffnung der Papille gewährleistet und somit auch ein Abfluß des Lösungsmittels und der Galle.

Bei den T-Drain-Patienten kann es jedoch durch Verlagerung des kleiner werdenden Konkrementes vor die Papille zu einem Aufstau des Lösungsmittels und der Gallenflüssigkeit kommen,

so daß hier eine Druckmessung im Gallengang sicher indiziert erscheint.

Komplikationen durch einen Aufstau von Galle und Lösungsmittel wurden von uns nicht beobachtet.

Sollte es zu kolikartigen Oberbauchschmerzen oder anderen Nebenwirkungen kommen, wird die Infusion, wie oben beschrieben, sofort unterbrochen.

Durch dieses Behandlungsverfahren ist grundsätzlich eine aktive Mitarbeit des Patienten möglich, ja sogar erwünscht.

JARRET (14) beschreibt, daß es möglich sein müßte, das Lösungsmittel über einen Batterieperfusor oder mittels Handinjektion in den T-Drain zu infundieren.

Dies wäre sicherlich auch für die Patienten mit naso-biliärer Sonde möglich. Dadurch würde der Aufenthalt in der Klinik verkürzt und die Behandlung wäre, die Mitarbeit des Patienten vorausgesetzt, für einen längeren Zeitraum möglich.

Eine engmaschige Kontrolle der Laborparameter sowie Röntgenkontrollen müssen jedoch gewährleistet sein.

Geklärt werden muß noch die Frage, ob dieses Behandlungsverfahren nur bei Choledocholithiasis angewendet werden kann oder ob auch eine Auflösung von Gallenblasensteinen möglich ist.

Sicherlich bleibt Grundsatz, daß auch eine unkomplizierte Cholezystolithiasis chirurgisch behandelt werden sollte. Für die Patienten, die operationsunwillig sind oder Kontraindikationen gegen eine Operation aufweisen und dazu Beschwerden durch ihre Cholezysto- oder die gleichzeitige Choledocholithiasis haben, könnte die Litholyse eine Alternative darstellen.

Wir können von einem Fall berichten, bei dem es unter der Litholyse zur gleichzeitigen Auflösung des vorhandenen Gallenblasenkonkrementes gekommen ist. Indikation zur Litholyse war hier ein Verschlubikterus bei Cholezysto-Choledocholithiasis, die Patientin war nicht operationswillig.

Die Spülbehandlung von Gallengangssteinen stellt heute ein alternatives und mit geringen Komplikationen behaftetes Verfahren dar im Vergleich zur chirurgischen Choledochusrevision und chirurgischen Papillotomie.

Es ist möglich, postoperative Restkonkremente in wenigen Tagen über den liegenden T-Drain, andererseits aber auch nach Jahren aufgetretene Rezidivsteine über eine naso-biliäre Sonde aufzulösen.

Die Litholyse stellt aber auch eine Alternative für die Patienten dar, die durch Alter und Zweiterkrankung nicht operationsfähig oder, was nicht selten ist, operationsunwillig sind.

In erster Linie sollte die chemische Litholyse mit Glycero-mono-octanoat bzw. BA-EDTA-Lösung der Choledocholithiasis vorbehalten bleiben. Eine Auflösung von Gallenblasensteinen ist möglich, wie in einem Fall beschrieben.

Bei kleinen Gallenblasenkonkrementen (nicht schattengebend) bleibt, wenn eine chirurgische Intervention nicht möglich ist, die chemische Lyse mit Chenodesoxycholsäure ein alternatives, jedoch langwieriges und unsicheres Verfahren.

Durch die Spülbehandlung über T-Drain bzw. naso-biliäre Sonde bleibt die Möglichkeit, die anatomisch-physiologische Funktion des Sphincter oddi zu erhalten, wenn es gelingt, noch wirksamere Lösungsmittel zu entwickeln und auch Cholesterin-Pigmentsteine sicher aufzulösen.

Durch eine eventuell klein zu haltende Papillotomie können außerdem die Komplikationen dieses Eingriffes gering gehalten werden.

Für die Zukunft bleibt die Aufgabe, neben der Entwicklung eines noch wirksameren Lösungsmittels ein nebenwirkungsärmeres Mittel zu finden, um die doch noch im Augenblick starke Belastung für den Patienten zu verringern.

Auch sollte durch Entwicklung von Batteriegeräten oder Handpumpen, ähnlich der Insulinpumpe, eine ambulante Durchführung dieser Therapie möglich werden.

Die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß die chemische Litholyse über T-Drain oder naso-biliäre Sonde sich zu einem auf bestimmte Fälle von Cholezystolithiasis beschränkten, aber alternatives Verfahren zum chirurgischen Eingriff bei Choledocholithiasis entwickelt.

Zusammenfassung:

Um die Morbidität und Mortalität des Zweiteingriffes nach Cholezystektomie zu senken, wurden in den letzten Jahren nicht invasive Verfahren zur Gallensteinentfernung bzw. Steinauflösung entwickelt.

Mit Glycero-mono-octanoat (Capmul 8210 und GMOC) wurde ein wirksames Lösungsmittel gefunden, mit dem cholesterinhaltige Gallensteine aufgelöst werden konnten - in vitro, in Tierversuchen und bei den ersten Behandlungen am Menschen über T-Drain nach Cholezystektomie.

Wir führten eine Spülbehandlung bei 13 Patienten über T-Drain sowie bei 19 Patienten über eine endoskopisch eingelegte naso-biliäre Sonde durch.

Bei unserer Versuchsreihe war eine Steinauflösung über T-Drain in 92,4 %, entsprechend 12 Fällen, möglich. Über naso-biliäre Sonde in 68,4 %, entsprechend 13 Fällen. Neben dem spontanen Steinabgang war eine Zertrümmerung der Konkreme nach vorheriger Lyse-Therapie zu erreichen.

In einem Fall gelang es sogar, ein gleichzeitig vorhandenes Gallenblasenkonkrement aufzulösen.

Die Spülbehandlung mit Glycero-mono-octanoat stellt somit eine wirksame, nicht invasive Methode zur Gallensteinauflösung dar.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S:

- 1) ALLEN, A.B., DEVENEY, C.W., WAY, L.W.
Chemical dissolution of bile duct stones.
World J. Surg., 2/4 (429 - 437), 1978
- 2) BÜRGER, G., SCHLÜSSER, H.W., PFÜRTNER, P.
Ist die Choledochoduodenostomie beim Steinleiden
heute noch vertretbar?
Zentralblatt Chir., 103 (3) 138 - 142, 1978
- 3) COTTON, P.B., VALLON, A.G., MASON, R.
Intra-ductal infusion of mono-octanoïn for common
duct stones.
Lancet, 1 (8277) 436 - 437, 21. Febr. 1981
- 4) COTTON, P.B., VALLON, A.G.
British experience with duodenoscopic sphincterotomy
for removal of bile duct stones.
Br. J. Surg., 68 (6) 373 - 375, 1981
- 5) GADACZ, T.R.
The effect of mono-octanoïn on retained common
duct stones.
Surgery, 89 (5) 527 - 531, 1981
- 6) GADACZ, T.R.
Efficacy of capmul and the dissolution of
biliary stones.
J. Surg. Res., 26/4 (378 - 380), 1979
- 7) GARDNER, B.
Experiences with the use of intracholedochal hepari-
nized saline for the treatment of retained common
duct stones.
Ann. Surg., 177, 240 - 244, 1973

- 8) HORNBOSTEL, H.
Innere Medizin in Praxis und Klinik
Band 4 (2. Aufl.), (15.186 - 15.196), 1978
- 9) JARRETT, L.N., BALFOUR, T.W., BELL, G.D.
KNAPP, D.R., ROSE, D.H.
Intraductal infusion of mono-octanoïn:
experience in 24 patients with retained
common-duct stones.
Lancet, 1 (8211), 68 - 70, 10. Jan. 1981
- 10) KOCH, H., RÜSCH, W., SCHENK, J., DEMLING, L.
Endoskopische Papillotomie
MMW, 121 (17) 587 - 590, 27. April 1979
- 11) KUEMMERLE, H.P. et al.
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
3. Aufl. (889 - 891), 1976
- 12) LEUSCHNER, U., LEUSCHNER, M.
Gallensteine auflösen oder operativ entfernen.
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979) 629
- 13) LEUSCHNER, U., WURBS, D., LANDGRAF, H.
Dissolution of biliary duct stones with mono-
octanoïn.
Lancet Nr. 8133, 103 - 104, 14. Juli 1979
- 14) LEUSCHNER, U., BAUMGÄRTEL, H., WURBS, D.
Auflösung von Cholesterin-Gallengangssteinen mit
einer modifizierten Capmul-8210-Emulsion und
einer EDTA-Gallensalzlösung.
Leber-Magen-Darm, 10 (5) 284 - 287, 1980

- 15) LEUSCHNER, U., WURBS, D., BAUMGARTEL, H.,
HELM, E.B., CLASSEN, M.
Alternating treatment of common bile duct stones
with a modified glyceryl-1-mono-octanoate preparation
and a bile acid-EDTA-solution by nasobiliary tube.
Scand. J. Gastroenterolog., 16 (4) 497 - 503, 1981
- 16) LEUSCHNER, U., BAUMGARTEL, H.
Dissolution of bile duct stones.
Lancet, 1 (8215), 336, 7. Febr. 1981
- 17) LEUSCHNER, U.
Neue Wege in der Lyse von Gallengangssteinen.
Praxis Kurier 4, 28. Jan. 1981
- 18) LEUSCHNER, U., BAUMGARTEL, H.
Die Auflösung von Gallengangssteinen durch Spülbe-
handlung.
Dt. Ärzteblatt, 79 (28), 25 - 35, 16. Juli 1982
- 19) MACK, E., PATZER, E.M., CRUMMY, A.B.,
HOFMANN, A.F., BABAYAN, V.K.
Retained biliary tract stones. Nonsurgical treatment
with capmul 8210, a new cholesterol gallstone
dissolution agent.
Arch. Surg., 116 (3), 341 - 344, 1981
- 20) MOTSON, R.W.
Dissolution of common bile duct stones.
Br. J. Surg., 66 (3) 203 - 208, 1981
- 21) NUSSBERGER, P., STIRNEMANN, H.
Zur Auflösung übersehener Choledochussteine mit
Heparin-Kochsalz-Lösung.
Helv. Chir. Acta, 45 (1-2) 203 - 207, 1978

- 22) OSSENBERG, F.W., CLASSEN, M.
Die nicht-chirurgische Entfernung von Gallengangs-
steinen - internistische Lösung eines chirurgischen
Problems.
Mat. Med. Nordm. 31, 276 - 288, 1979
- 23) PREISING, R., HALTER, F., BIRCHER, J.
Neue Aspekte in der Behandlung von Cholecysto- und
Choledocholithiasis.
Schw. Med. Wschr., 111 (9) 297 - 302, 28. Febr. 1981
- 24) ROBERTS-THOMSON, J.C.
Endoscopic sphincterotomy in high-risk patients
with biliary tract disease.
Aust. NZ. J. Surg., 51 (3) 289 - 291, 1981
- 25) SCHENK, J., KOCH, H., STOLTE, M., SCHMACK, B.
Tissue compatibility of gallstone solubilizer Capmul
8210 - A study in cats.
Gastroenterology, 76/5 (1237), 1979
- 26) SCHENK, J., SCHMACK, B., RIEMANN, J.F., RÜSCH, W.
Treatment of choledocholithiasis using the transpa-
pillary perfusion technique.
Endoscopy; 12/5 (224 - 227), 1980
- 27) SCHENK, J., SCHMACK, B., RÜSCH, W., RIEMANN, J.F.,
KOCH, H., DEMLING, L.
Spülbehandlung von Choledochussteinen mit Octanoat
(Capmul 8210).
Dtsch. Med. Wschr., 105 (26), 917 - 921, 27. Juni 1980
- 28) SCHMACK, B., SCHENK, J., RIEMANN, J., KOCH, H.
RÜSCH, W.
Dissolution of biliary-duct stones with mono-octanoic
Lancet, 2 (8139) 423 - 424, 25. Aug. 1979

- 29) SEIFERT, E.
Cholelithiasis: Indikation zur Cholecystektomie,
Papillotomie und Steinauflösung.
Leber-Magen-Darm, 7 (5) 324 - 327, 1977
- 30) SOHRABI, A., MAX, M.H., HERSHEY, C.D.
Cholat sodium infusion for retained common bile
duct stones.
Arch. Surg., 114 (10) 1169 - 1172, 1979
- 31) THIELE, H.
Auflösung von Choledochuskonkrementen.
Langenbecks Arch. Chirg., 344 (2) 123 - 129, 4. Nov. 1977
- 32) THISTLE, J.L., CARLSON, G.L., HOFMANN, A.F.,
LARUSSO, N.F., MCCARTY, R.L., FLYNN, G.L.,
HIGUCHI, W.J., BABAYAN, V.K.
Monooctanion, a dissolution agent for retained
cholesterol bile duct stones:
physical properties and clinical application.
Gastroenterology, 78 (5 PT1) 1016 - 1022, 1980
- 33) URIBE, M., USCANGA, L., FARCA, S., SANJURJO, J.L.,
La GARRIGA, J., ORTIZ, J.H.
Dissolution of cholesterol ductal stones in the
biliary tree with medium-chain glycerides.
Dig. Dis. Sci., 26 (7) 636 - 640, 1981
- 34) VELLAR, J.D., GILFORD, E., INCANI, F.,
Mc COY, J., BULS, J.
Instrumental removal of retained stones after
choledochotomy.
Aust. NZ. J. Surg., 48 (5), 567 - 569, 1978

- 35) VENU, R.P., GEENEN, J.E., TOOULI, J., HOGAN, W.J.,
KOZLOV, N., STEWART, E.T.
Gallstone dissolution using mono-octanoic infusion
through an endoscopically placed nasobiliary catheter.
Am. J. Gastroenterol., 77 (4) 227 - 230, 1982
- 36) WITZEL, L.
Endoskopische Papillotomie
DBA, 10 (588 - 590), 1979
- 37) WITZEL, L., WIEDERHOLT, J., WOLBERGS, E.
Dissolution of gallstones by perfusion with Capmul
via a catheter introduced endoscopically into the
bile duct.
N. Engl. J. Med., 303 (8) 465, 21. Aug. 1981
- 38) WURBS, D., PHILILIP, J., CLASSEN, M.
Experiences with the long standing nasobiliary tube
in biliary diseases.
Endoscopy, 12 (5), 219 - 223, 1980

L e b e n s l a u f:

- 1950 am 29. Januar geboren in Göttingen als dritter Sohn des Arztes Dr. med. Rudolf Wiederholt und seiner Ehefrau Liselotte, geb. Rössler.
- 1956-1961 Besuch der kath. Volksschule in Bramsche, Kreis Osnabrück
- 1961 Umschulung auf den altsprachlich-humanistischen Zweig des Gymnasium Carolinum in Osnabrück
- 1970 Reifeprüfung am Gymnasium Carolinum
- 1970/71 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
- 1973 Physikum an der FU Berlin
- 1977 Medizinisches Staatsexamen
- 1977-1978 Medizinalassistentenzeit am DRK-Krankenhaus Mark Brandenburg Berlin, Abt. Mariendorf und Abt. Drontheimer Straße
- 1978 Approbation als Arzt
- 1978-1983 Weiterbildung zum Arzt für Innere Krankheiten am DRK-Krankenhaus Mark Brandenburg.
II. Innere Abteilung: Schwerpunkt Gastroenterologie. Chefarzt: Prof. Dr. med. L. Witzel.
I. Innere Abteilung: Schwerpunkt Cardiologie. Chefärztin: Frau Dr. med. H. Michel.
- Seit Januar 1983 Funktionsoberarzt auf der gastroenterologischen Abteilung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. L. Witzel für die Überlassung des Themas, die Anregungen zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen.

Herrn Oberarzt Dr. med. E. Wolbergs danke ich für seine Mithilfe bei den endoskopischen Untersuchungen und bei der Betreuung der Patienten.

Dank auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Inneren Abteilungen des DRK-Krankenhauses Mark Brandenburg.

Frau Lenker danke ich für die Abschrift meines Manuskripts.

